

Aus den medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren: Prof. Dr. med. H. G. Lasch, Prof. Dr. med. H. J. Dengler

**Quantitative Serumeiweißuntersuchungen
bei chronischen unspezifischen
Lungenerkrankungen und Lungentuberkulose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Wentzel
aus Garbenteich

Gießen 1970

Aus den medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren: Prof. Dr. med. H. G. Lasch, Prof. Dr. med. H. J. Dengler

**Quantitative Serumeiweißuntersuchungen
bei chronischen unspezifischen
Lungenerkrankungen und Lungentuberkulose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Wentzel
aus Garbenteich

Gießen 1970

Dekan: Prof. Dr. E. Habermann
Referent: Priv. Doz. Dr. med. L. Geisler
Korreferent: Prof. Dr. L. Rôka



meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0012

1. Einleitung und Problemdarstellung	1
2. Methodik	
a) Lungenfunktionsprüfungen	4
b) Beschreibung der Methode der Serum- eiweißbestimmung	7
3. Material	9
4. Ergebnisse	10
5. Literaturdiskussion	
a) Diskussion unserer Ergebnisse	16
b) Diagnose Lungenemphysem	18
c) Häufigkeit des Vorkommens	20
d) Theorien über die Pathogenese der Gewebszerstörung	21
e) Befunde an anderen Organen	24
f) Erhöhung des Alpha 1 - Anti- trypsinspiegels	24
g) Zusammenfassung	25
6. Die Rolle des IgA im Respirationstrakt	26
a) Ergebnisse	29
7. Zusammenfassung	31
 Tabellarischer Anhang	 32
Literaturverzeichnis	36

Erläuterung der in der Arbeit verwendeten Abkürzungen:

Alpha 1 - AT	:	Alpha 1 - Antitrypsin
IgG	:	Immunglobulin G
IgA	:	Immunglobulin A
IgM	:	Immunglobulin M
IGV	:	Intrathorakales Gasvolumen
RC	:	Widerstand (Resistance)
RV	:	Residualvolumen
TT	:	Tiffeneau-Test

1. Einleitung und Problemdarstellung

Zur Klärung der Zusammenhänge zwischen Serumeiweißveränderungen und Erkrankungen der Atmungsorgane wurden bei Bronchitikern, Emphysematikern und Tuberkulosekranken das Alpha 1 - Antitrypsin und die Immunglobuline IgA, IgM und IgG bestimmt. Die erhaltenen Serumeiweißwerte wurden denen eines Normalkollektivs gegenübergestellt.

Das Alpha 1 - Antitrypsin ist 1955 erstmals beschrieben und als Alpha 1 - 3,5 Glykoprotein charakterisiert worden (Schultze, H.E. et al., 1955). Als Trypsininhibitor erkannte man es 1962 und nannte es Alpha 1 - Antitrypsin (Schultze, H.E. et al., 1962). Es macht ungefähr 90 % der Gesamt-Trypsin-Inhibitor-Kapazität des menschlichen Serums aus - der Rest von 10 % besteht aus dem Alpha 2 - Makroglobulin und dem Interalpha-Inhibitor (10, 13).

Die Trypsin-Inhibitor-Aktivität steigt bei allen Krankheitsprozessen an, die mit inflammatorischen Reaktionen verbunden sind (Jakobson, K., 1955). Klinisch erlangte das Alpha 1 - Antitrypsin zum ersten Mal Bedeutung, als 1963 Laurell und Eriksson bei einigen Personen einen Alpha 1 - Antitrypsin-Mangel im Serum fanden, der genetisch fixiert war (32). Diese Defektopathoproteinämie wird rezessiv-autosomal vererbt (12, 13, 31, 32). Es wurden 6.995 Personen aus der schwedischen Bevölkerung untersucht, unter denen sich vier homozygote und 15 heterozygote Defektträger befanden.

Bei 50 - 70 % der Defektträger tritt frühzeitig ein ausgeprägtes primäres Lungenemphysem auf. Die ersten Symptome treten bei allen untersuchten Personen um das

gleiche Alter auf, was auch für einen genetischen Faktor in der Rolle der Genese spricht (12).

Pathogenetisch deuteten Kueppers und Bearn 1966 dieses Phänomen dahingehend, daß bei einem Alpha 1 - Antitrypsin-Mangel die trypsininhibitorische Wirkung reduziert wird, und zwar soweit, daß proteolytische Enzyme von Leukozyten die alveolo-kapilläre Membran zerstören (29,30,39). Bei entzündlichen Prozessen in der Lunge gelangen Leukozyten in die Alveolarwand. Dort gehen sie zugrunde und setzen ihre Enzyme frei. Es ist berichtet worden, daß im Gegensatz zur Rinderlunge die menschliche Lunge keinen speziellen Proteinase-Inhibitor besitzt (Astrup,T., 1952). Es kann deshalb auch erwartet werden, daß der Mangel des größten Proteinase-Inhibitors im Serum strukturelle Zerstörungen besonders im alveolären Gewebe hervorruft.

Über eine Identifikation der Proteinase ist noch nichts bekannt geworden. Kueppers und Bearn untersuchten die inhibitorische Wirkung des menschlichen Alpha 1 - Antitrypsins auf die proteolytischen Enzyme von *staphylococcus aureus*, *proteus vulgaris* von Defektträgern und die von Leukozyten von Normalpersonen (29). Sie stellten fest, daß Alpha 1 - Antitrypsin die bakteriellen Proteinase nicht zu hemmen vermochte, während die Enzyme der Leukozyten stark in ihrer Aktivität blockiert wurden. Auch Elastase aus dem Schweinepankreas wurde gehemmt. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß schon bei einer banalen Infektion Bakterien-Elastase bei Alpha 1 - Antitrypsin-Defektträgern eine pathogenetische Rolle spielt, denn es ist bekannt, daß die antitryptische Aktivität des Serums unter entzündlichen Prozessen ansteigt. Ein Mangel bei einem genetischen Defekt könnte sich unter solchen Umständen als fatal erweisen.

Ziel unserer Untersuchungen war es, Abweichungen des Alpha 1 - Antitrypsinspiegels bei Kranken mit Lungenemphysem und chronischer Bronchitis festzustellen und eventuell hetero- oder homozygote Defektträger zu erfassen.

Gleichzeitig wurden die Immunglobuline IgA, IgM und IgG bestimmt. Bei einer Untersuchung des Serumeiweißes von Tuberkulosekranken fanden Müller und Müller-von Voigt eine Erhöhung des Alpha 1 - Antitrypsins (35). Bei dem IgA und IgM ergaben sich gegenläufige Tendenzen. Einer signifikanten IgA-Erhöhung entsprach eine signifikante IgM-Verminde- rung, wobei die Werte für IgG gleich blieben. Das Phänomen der gegenläufigen Verschiebung der Werte bei IgA und IgM ist noch nicht geklärt. Im Gegensatz dazu fand Mc Kelvey eine Zunahme des IgG bei aktiver Tuberkulose, während das IgA nur schwach angestiegen war (37). Dies steht auch im Einklang mit anderen Literaturangaben, die von einer Erhöhung des IgG bei infektiösen Prozessen sprechen (49,50,59).

IgA wird vermehrt in Tränenflüssigkeit, Nasensekret und Speichel gefunden. Möglicherweise ist IgA das für die Luftwege verantwortliche Protein (35).

Wir untersuchten das Verhalten der Immunglobuline unter Lungentuberkulose sowie Auswirkungen dieser Krankheit auf den Alpha 1 - Antitrypsinspiegel im Serum. Müller und Müller-von Voigt fanden eine Alpha 1 - Antitrypsinvermehrung bei Bronchopneumonien und Siliko-Tuberkulose (35).

2. Methodik

a) Lungenfunktionsprüfung (11, 18, 38, 40, 56, 57, 60)

Um die Diagnose Emphysem und chronische Bronchitis zu objektivieren, wurden die Patienten verschiedenen Lungenfunktionsprüfungen unterzogen. Mit dem Spirometer REPO-Test Typ 602 der Firma Albert Dargatz, Hamburg wurden Vitalkapazität und Sekundenkapazität gemessen. Es handelt sich um ein Zwei-Glocken-Gerät, das zur Horizontalschreibung der Atmung verwendbar ist. Die Ventilation ist mit Hilfe einer Drosselklappe einstellbar, das expirierte CO_2 wird durch einen Natronkalkabsorber gebunden. In den Gaskreislauf ist ein Tauchkühler eingeschaltet, der für die Befeuchtung des Gaskreislaufs sorgt und an das Wasserleitungssystem angeschlossen ist. Das Residualvolumen wurde mit der Helium-Misch-Methode im geschlossenen System gemessen und in prozentuale Abhängigkeit von der Totalkapazität umgerechnet.

Atemwiderstand (Resistance) und intrathorakales Gasvolumen (IGV) wurden mit Hilfe des Körperplethysmographen "BODY-TEST" der Firma Jaeger, Würzburg bestimmt. Die Körperplethysmographie beruht auf dem Boyle'schen Gesetz:

$$p \cdot v = p' \cdot v'$$

Der Patient sitzt in einer luftdicht geschlossenen Kammer und atmet über ein elektrisch schließbares Mundstück die Luft in diesem Raum. Zwischen Lunge und Mundstück ist ein empfindliches Manometer angebracht; von einem anderen Manometer kann der Druck in der Kammer gemessen werden. Am Ende einer Expiration wird das Mundstück geschlossen und der Patient aufgefordert, angestrengt zu inspirieren. Dadurch entsteht eine Druck- und Volumendifferenz in der Lunge: Δp und Δv .

Nach dem Boyle'schen Gesetz gilt dann:

$$P_{\text{Lunge in Ruhe}} \cdot v_{\text{Lunge in Ruhe}} = (p + \Delta p) \cdot (v + \Delta v)$$

$$v = - \frac{\Delta v}{\Delta p} : (p + \Delta p)$$

Δp kann an dem Mundstückmanometer direkt abgelesen werden.
 Δv ergibt sich aus der Druckzunahme in der Kammer, die durch die Atembewegungen des Thorax hervorgerufen wird.

Wie bei der Helium-Misch-Methode wird bei der Körperplethysmographie das Residualvolumen bestimmt. Mit der Körperplethysmographie können auch - im Gegensatz zur Helium-Misch-Methode - weniger gut oder gar nicht belüftete Partien der Lunge miterfaßt werden. Diese Methode erfordert wenig Mitarbeit des Patienten und kann auch bei Schwerkranken herangezogen und zur Objektivierung eines Befundes mehrmals wiederholt werden. Wir richteten uns bei der Diagnose Lungenemphysem nach den Werten, die mit der Körperplethysmographie erhalten wurden, während die Ergebnisse der Helium-Misch-Methode nur dem Vergleich dienten.

Die Resistance- oder Atemwiderstandsbestimmung ist zur Diagnose von obstruktiven Atemwegserkrankungen unerlässlich geworden. Mit dem "BODYTEST"-Verfahren kann der Atemwiderstand direkt gemessen werden, so daß genaue Ergebnisse zu erwarten sind. Der Atemwiderstand ändert sich in erster Linie mit den Weitenänderungen der Lumina im ärodynamischen Engpaß der Atemwege, d.h. im Gebiet der kleineren Bronchien. Mit der Messung des Atemwiderstandes kann eine Obstruktion erkannt werden.

Die Diagnose Lungenemphysem gründete sich neben klinischen und röntgenologischen Befunden auf Lungenfunktionsdaten, wobei als Kriterium eine Erhöhung des IGV über 4.000 ml angenommen wurde (57).

Die Diagnose chronische Bronchitis wurde aufgrund von anamnestischen Angaben des Patienten (Beurteilung nach 16) und einer Erhöhung des Atemwiderstandes (über 3,5cm H₂O/Liter/s) gestellt.

Die Sekundenkapazität oder der Tiffeneau-Test:

Bei einer normalen Lunge werden in der ersten Sekunde bereits etwa 80 % der Vitalkapazität ausgeatmet, während für die Expiration der gesamten Vitalkapazität ca. 3 Sekunden notwendig sind. Eine nutzbringende Steigerung der Ventilation ist nur im Anfang der Expiration zu erwarten. Der Patient wird aufgefordert, maximal einzuatmen. Die Luftmenge, die in der ersten Sekunde ausgeatmet wird, wird gemessen. Man erhält die absolute Sekundenkapazität. Die relative Sekundenkapazität wird in Prozent der Vitalkapazität berechnet. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen (Emphysem, spastische Bronchitis, Asthma bronchiale) sind beide Werte aufgrund des erhöhten bronchialen Widerstands herabgesetzt. Bei unseren Untersuchungen berücksichtigten wir nur die relative Sekundenkapazität, da sie für die von uns betriebene Diagnostik ausreichend war.

Das Residualvolumen:

Nach maximaler Expiration bleibt das Residualvolumen in der Lunge zurück. Ebenso wichtig wie die absolute Größe des Residualvolumens ist sein prozentualer Anteil an der Totalkapazität (Residualvolumen + Vitalkapazität). Erhöhte Werte sind pathognomisch für das Lungenemphysem. Gleichzeitige Erniedrigung der relativen Sekundenkapazität spricht fast eindeutig für ein obstruktives Emphysem.

b) Beschreibung der Methode der Serumeiweiß-
bestimmung - - - - -

Die quantitative Proteinbestimmung erfolgte mit der eindimensionalen Geldiffusion nach Oudin (1949), in dem von Becker und Mitarbeitern (1968) sowie von Rapp und Mitarbeitern (1969) angegebenen Verfahren.

Eine Mischung aus gleichen Teilen von monospezifischem Immuns serum vom Kaninchen (Behringwerke Marburg) mit 0,6 %igem Agarose-Gel wurde in Glasröhrchen von 6 cm Länge mit einem Innendurchmesser von 2,5 mm gegeben. Die monospezifischen Immuns eren wurden mit physiologischer Kochsalzlösung derart verdünnt, daß gerade noch eine deutlich ablesbare Präzipitation und ein eindeutiger Antigenüberschuß in dem zu untersuchenden Patientenserum zustande kamen. Die das Immuns erum enthaltende feste Gelphase wurde mit dem zu messenden Patientenserum überschichtet und während 25 Stunden bei 37° C inkubiert. Es bildete sich ein Präzipitationszylinder aus, dessen Länge von der Konzentration des Antigens abhängig war und mit graduierter Meßlupe ausgemessen wurde. Als Standardserum mit bekannter Konzentration der einzelnen Serumeiweiße wurde das Serum RDT 02 der Behringwerke Marburg verwandt.

Das Standardserum wurde unverdünnt und in den Verdünnungen 1:2 und 1:4 in jedem Versuchsansatz zur Konstruktion einer Eichkurve nach der Formel $\log c = \frac{h}{\sqrt{T}}$ benutzt. Hierzu wurden die Längen der Präzipitationszylinder durch $\sqrt{\text{Zeit}}$ (im gegebenen Falle durch 5) dividiert und auf der Abszisse eines semiloga-

rithmischen Papiers aufgetragen. Auf der Ordinate wurden die bekannten Werte des Standardserums in mg% eingezeichnet. Die derart konstruierte Gerade diente zur Bestimmung der Serumwerte.

Zur Gewinnung der einzelnen Seren wurde den Probanden 10 ml Blut aus der Vena Cubitalis entnommen. Auf gerade erfolgte Nahrungsaufnahme wurde keine Rücksicht genommen. Das Blut ist anschließend sofort 10 Minuten bei 5000 Upm zentrifugiert, das Serum abpipetiert und bei -18°C gelagert worden. Vor der Untersuchung wurden die Serumproben bei Zimmertemperatur wieder aufgetaut.

Die Berechnungen von Mittelwert ($\bar{x}$), der Standardabweichung ($\pm s$) und der Signifikanz (p, t-Test für gepaarte Beobachtungen) wurden mit einem Digital-Rechner ausgeführt.

3. Material

Zur Erstellung eines Normalkollektivs wurde das Serum von 100 Normalpersonen im Alter von 35 - 75 Jahren untersucht. Das Intervall von 35 - 75 Jahren wurde in acht Gruppen zu je fünf Jahren eingeteilt, so daß in jeder Gruppe ca. 12 Personen entsprechenden Alters vertreten waren. Damit konnte eine gleichmäßige Altersverteilung der 100 Probanden ermöglicht werden. Die Personen des Normalkollektivs sind nach anamnestischen Gesichtspunkten aussortiert worden in der Absicht, eine Irritation des Serumeiweißbildes durch irgendwelche Erkrankungen möglichst auszuschalten; 14 Personen waren weiblichen Geschlechts.

Aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik und Poliklinik wurden 80 Patienten ermittelt, die ein mittleres bis schweres Lungenemphysem bei gleichzeitiger chronischer Bronchitis aufwiesen. Ein weiteres Patientenkollektiv von 30 Personen wurde erstellt, die alle eine chronische Bronchitis ohne Lungenemphysem zeigten.

Aus dem Krankengut einer Heilstätte wurden 43 Patienten mit einem Mindestalter von 20 Jahren ausgesucht, die an aktiver Tuberkulose erkrankt waren. Die Krankenblätter erlaubten eine Trennung der Tuberkulosekranken von den Patienten, die außerdem die Symptome anderer Erkrankungen (Hepatitis, Bronchitis, Nierenaffektionen, etc.) zeigten. Dadurch wurde eine Überlagerung des Serumeiweißbildes, das durch Tuberkulose bestimmt war, möglichst vermieden.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen sind in folgender Tabelle angegeben:

Kollektiv	n	mittleres Alter	mittleres IGV (ml)	mittlere RC (cm H ₂ O/l/s)
Chronische Bronchitis ohne Emphysem	30	54	3420 (2600-3400)	4,7 (1,8 - 3,5)
Chronische Bronchitis mit Emphysem	80	62	5190 (2650-3500)	6,2
Chronische Bronchitis mit hochgrad. Emphysem	10	65	6870 (2700-3550)	10,8

Die 10 Patienten mit hochgradigem Emphysem stammen aus dem Kollektiv der 80 Patienten und sind nochmals gesondert herausgestellt worden. Die Werte in Klammern sind Normalwerte nach Ulmer und Mitarb. (56).

Die Emphysematiker zeigen eine deutliche Erhöhung des IGV gegenüber den Bronchitikern; auch der Atemwiderstand der Emphysematiker stellt sich klar gegenüber dem der Bronchitiker dar, was als Ausdruck einer Obstruktion gewertet werden darf.

Die Ergebnisse der Serumeiweißauswertung:

Sie ergab bei keinem der Emphysematiker einen Alpha 1 -Antitrypsin-Mangel. Der Gehalt von Alpha 1 - Antitrypsin war bei dieser Patientengruppe mit 357 ± 102 mg% signifikant ($p < 0,001$) höher als bei dem Normalkollektiv (290 ± 39 mg%).

Auch die 10 Patienten mit einem mittleren IGV von 6870 ml zeigten einen Mittelwert von 346 ± 112 mg%, der sich nicht von dem der übrigen Emphysematiker unterschied.

Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis ohne Emphysem war der Alpha 1 - Antitrypsingehalt gegenüber dem Normalkollektiv ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) erhöht (369 ± 115 mg%) und praktisch gleich dem der Emphysematiker.

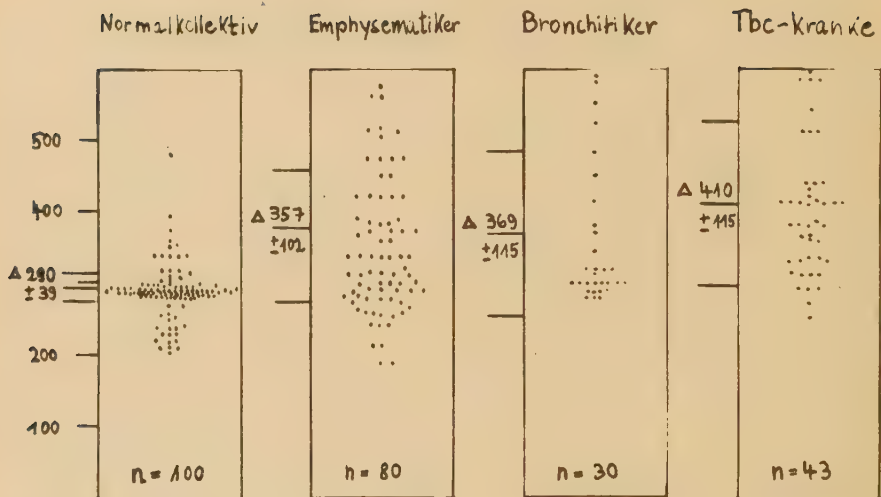
Die Werte für die Immunglobuline im Serum der Emphysematiker waren signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Bei den Bronchitikern zeigten sich für IgA und IgM signifikant ($p < 0,01$) höhere Werte, für IgG ergab sich kein Unterschied gegenüber dem Normalkollektiv.

Einzelheiten der Auswertung sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

Kollektive	n	Alpha1-AT		IgA		IgM		IgG	
		$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Norm.Koll.									
unsere	100	290	39	247	103	166	78	1302	262
Unters.									
Unters.n.	150	290	45	210	82	♂125	53	1250	280
Becker(3)						♀160	62		
Chron.Bron.	30	369	115	314	157	217	115	1320	283
o.Emphysem									
Chron.Bron.	80	357	102	319	129	246	151	1526	416
m.Emphysem									
Schweres	10	346	112	353	154	217	115	1383	214
Emphysem									

Alle Werte beziehen sich auf mg%. Zum Vergleich haben wir neben unseren Werten aus dem Normalkollektiv auch die aus einer anderen Untersuchung (3) angegeben.

α_1 -Antitrypsin
(Serumwerte in mg%)



Alpha 1 - Antitrypsin in Seren von vier verschiedenen Kollektiven.

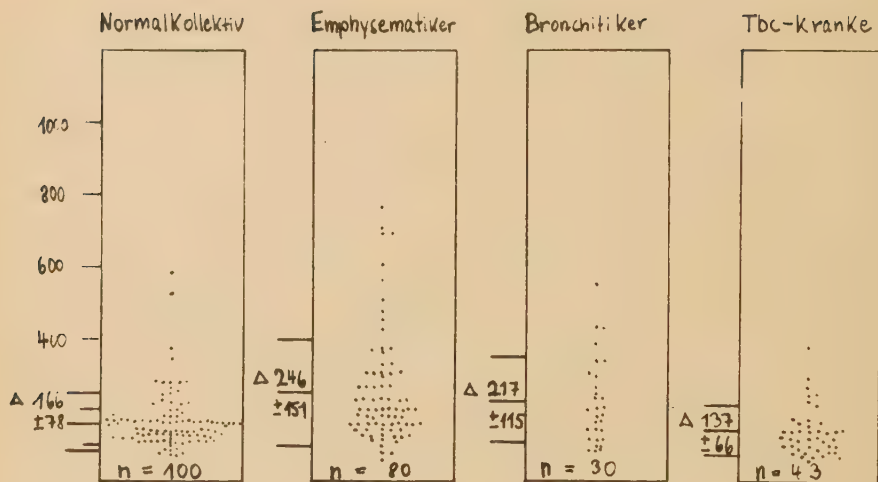
Die mit Δ bezeichneten Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichungen dar ($\bar{x}$, $\pm s$).

IgA (Serumwerte in mg%)



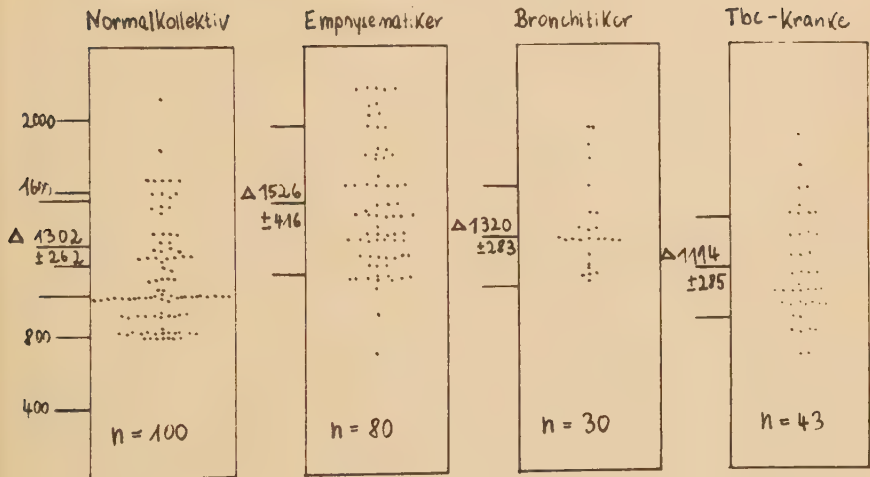
Immunglobulin A in Seren von vier verschiedenen Kollektiven.
Die mit $\triangle$ bezeichneten Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichungen dar ($\bar{x}$, $\pm s$).

IgM
(Serumwerte in mg%)



Immunglobulin M in Seren von vier verschiedenen Kollektiven.
Die mit Δ bezeichneten Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichungen dar ($\bar{x}$, $\pm s$).

IgG (Serumwerte in mg%)



Immunglobulin G in Seren von vier verschiedenen Kollektiven.
Die mit Δ bezeichneten Werte stellen Mittelwerte und Standardabweichungen dar ($\bar{x}$, $\pm s$).

5. Literaturdiskussion

a) Diskussion unserer Ergebnisse

Bei ihren Untersuchungen über Alpha 1 - Antitrypsin gebrauchten Laurell und Eriksson die Methode nach Erlanger et al., um die Trypsininhibitor-Aktivität des Serums festzustellen. Hierbei wird nicht direkt die Konzentration von Alpha 1 - Antitrypsin gemessen, sondern die Menge Trypsin, die durch ein Milliliter des zu untersuchenden Serums in der proteolytischen Aktivität gehemmt wird (13). Als Substrat dieser enzymatischen Reaktion dient Benzoyl-d, 1 Arginin-p-Nitroanilid · HCl (BAPNA), wobei unter der proteolytischen Wirkung von reinem Trypsin p-nitro-Anilin abgespalten wird. Dieses Produkt wird photometrisch gemessen. Das Trypsin wird mit Sojabohneninhibitor standardisiert.

In einer anderen Arbeit (31) verglichen Laurell und Eriksson diese Methode mit der auch bei unseren Untersuchungen verwandten Oudin'schen eindimensionalen Diffusionstechnik und stellten fest, daß sich eine gute Korrelation zwischen beiden Wertekollektiven ergab.

In mehreren Untersuchungsreihen (12,13,31) wurde festgestellt, daß sich bei Homo-, Heterozygoten und Normalen drei Konzentrationsgruppen ergaben, wobei die Homozygoten 25 - 15 % und weniger und die Heterozygoten zwischen 35 - 60 % der antitryptischen Aktivität zeigten. Cleve untersuchte mit der nephelometrischen Methode das Serum von 221 gesunden Blutspendern und stellte eine relativ breite Streuung der Alpha 1 - Antitrypsin-Konzentration fest (10). Er schloß daraus, daß eine Abgrenzung von denen gegenüber der Norm eindeutig erhöhten oder verminderten Konzentrationen bei pathologischen Prozessen nur bei extremen Variationen

möglich sei, die zuverlässige Erfassung heterozygoter Individuen mit genetisch determiniertem Alpha 1- Antitrypsin-Mangel erscheint mit der quantitativen immunologischen Bestimmung nicht möglich. Diese Aussage steht in Gegensatz zu der Arbeit von Laurell und Eriksson (31).

Unsere Werte, die von hundert Normalpersonen erhalten wurden, zeigten gute Korrelation mit denen aus anderen Untersuchungen. Wir fanden jedoch keine Werte, die auf einen homozygoten Defektträger hingewiesen hätten. Wie schon vorher erwähnt, steigt der Alpha 1 - Antitrypsinspiegel während chronischer Entzündungen an. Durchaus denkbar ist es, daß der heterozygote Defektträger unter einer chronischen Infektion "normale" Werte zeigt. Aus unserer Untersuchung geht hervor, daß Emphysematiker o h n e chronische Bronchitis sehr selten sind. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß heterozygote Individuen nicht erkannt worden sind durch die Maskierung ihres Defekts aufgrund der für sie pathologischen Serumwerte.

Verdächtige Personen aus unserem Kollektiv sind hier nochmals aufgeführt:

N.N.	Alter	IGV (ml)	Alpha 1-AT(mg%)
B.B.	45	4670	320
R.D.	47	5080	265
S.B.	38	4470	340
K.A.	47	5290	275
P.M.	38	5180	510
H.W.	50	5870	190

Weitere Untersuchungen wären notwendig gewesen, diese Gruppe über eine längere zeitliche Distanz hin zu beobachten, oder die chronische Bronchitis durch entsprechende therapeutische Maßnahmen zu beseitigen.

Schwierigkeiten der Abgrenzung Heterozygoter gegen die normalen Individuen ergeben sich aber noch aus einem anderen Grund (14): Ganrot, Laurell und Eriksson untersuchten, wie sich die anderen Trypsin-Inhibitoren bei Defektträgern verhalten. Das Alpha 2 - Makroglobulin wurde mit immunologischen Methoden und der Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor mit der enzymatischen Methode bestimmt. Sie fanden eine durchschnittliche Erhöhung des Alpha 2 - Makroglobulins um 134 %, während der Inter-Alpha-Inhibitor normale Werte zeigte. Mit der enzymatischen Methode werden also alle Trypsin-Inhibitoren des Serums erfaßt; d.h. aber, daß bei Bestimmungen des Alpha 1 - Antitrypsins bei Defektträgern durch die Miterfassung des erhöhten Alpha 2 - Makroglobulins anhand der enzymatischen Methode erhöhte Werte gefunden werden, die fälschlicherweise dem Alpha 1 - Antitrypsin zugeschrieben werden.

Bei immunologischen Methoden wird naturgemäß durch das streng spezifische Antiserum nur das Alpha 1 - Antitrypsin erfaßt, während andere Inhibitoren unberücksichtigt bleiben. Es wäre deshalb zu fordern: Bestimmungen des Alpha 1 - Antitrypsins im Serum dürfen nur noch mit immunologischen Methoden erfolgen. Wird die Untersuchung doch mit der enzymatischen Methode durchgeführt, so muß das zu untersuchende Serum vorher vom Alpha 2 - Makroglobulin gereinigt werden.

b) Diagnose_Lungenemphysem

Der Begriff chronische obstruktive Lungenerkrankung umfaßt mehrere einzelne Krankheitsbilder, nämlich Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Emphysem. 1961 definierte die WHO durch ein Expertenkomitee das Lungenemphysem durch anatomische Ausdrücke: eine sichere Diagnose sei nur post mortem durch den Pathologen zu stellen.

Der Begriff des p r i m ä r e n Lungenemphysems ist gebraucht worden, um ein Emphysem zu beschreiben, dem nicht eine chronische Bronchitis vorausgegangen ist. Problematisch ist die Differenzierung zwischen anatomischem Emphysem und chronischer Bronchitis ohne jegliches Emphysem, wie unsere Untersuchung zeigt. Die anamnestische Erhebung der chronischen Bronchitis konnte naturgemäß kein objektives Kriterium sein, da sie von der persönlichen Einstellung des Kranken zu seiner Erkrankung zu sehr abhängig war.

Unter den chronischen unspezifischen Lungenerkrankungen ist die Bronchitis die bedeutendste und am meisten verbreitete Krankheit. Man versteht darunter eine Erkrankung, die mit chronischem oder rezidivierendem Husten einhergeht, wobei chronisch oder rezidivierend bedeutet: an den meisten Tagen, aber wenigstens drei Monate lang im Jahr, in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren, wie englische Autoren definieren konnten (zitiert nach 16). Husten und Auswurf dürfen aber nicht auf eine der folgenden Erkrankungen zurückzuführen sein (16):

1. Lokalisierte Lungenerkrankungen wie:
Tuberkulose, Pneumonie, Bronchiektasen, Zysten
2. Generalisierte spezifische und infektiöse Lungenerkrankungen
3. Pneumokoniosen
4. Kollagenerkrankungen und Fibrosen der Lunge
5. Primäre Herz-, Kreislauf- und Nierenerkrankungen
6. Erkrankungen der Thoraxwand
7. Psychoneurosen ohne somatisches Substrat.

Das sekundäre Lungenemphysem, 1819 zuerst von Laennec beschrieben, ist eine Krankheit, die gewöhnlich in der obstruktiven Form vorliegt und den Höhepunkt ihres Auftretens um das fünfte bis sechste Lebensjahrzehnt hat. Männer sind

vier- bis zwanzigmal häufiger betroffen als Frauen. Ätiologisch kommt dem Rauchen eine besondere Bedeutung zu (11, 13, 18, 51, 56, 57).

Das Auftreten eines Lungenemphysems bei Defektträgern ist nach vielen Literaturdarstellungen durch folgende Kriterien charakterisiert (6, 13, 20, 23, 26, 30, 31, 33, 43, 51):

1. Der auswurfefördernde Husten einer chronischen Bronchitis fehlt gewöhnlich.
Belastungsdyspnoe ist das erste vorherrschende Symptom.
2. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.
3. Die Auswertung des pathologischen Materials geht mit klinischen Beobachtungen einher und zeigt ein panazinäres Emphysem.
4. Das Alter der Erkrankten liegt bei 60 % der Patienten unter 40, bei 90 % unter 50 Jahren.

Diese Besonderheiten trennen die Gruppe der Defektträger von der Hauptmasse der Patienten, die von einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung betroffen sind, da diese hauptsächlich aus Männern besteht: Rauchen sowie berufliche Agentienexposition werden von chronischem Husten mit Auswurf gefolgt. Dyspnoe nimmt zu. Zentrolobuläres Emphysem ist am verbreitesten, und großraumiger Gewebsschwund betrifft öfters die oberen Lungenlappen.

c) Häufigkeit des Vorkommens

Die Häufigkeit des Auftretens von homozygoten Defektträgern in der schwedischen Bevölkerung gibt Eriksson mit 1:1700 an. Unter 7000 untersuchten Individuen befanden sich vier Homozygote, von denen zwei an einem obstruktiven Emphysem erkrankt waren. Weiter schloß er aus seinen Untersuchungen, daß Alpha 1 - Antitrypsin-Mangel nur bei 1 %

der Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung zu finden sei.

Kueppers und Mitarbeiter beobachteten unter der weißen Bevölkerung von Georgia/USA 2 % heterozygote Defektträger.

Liebermann studierte 66 Patienten mit einem Lungenemphysem: sieben Patienten waren homozygot, zehn heterozygot. Diese erstaunlich hohe Quote (25,8 %) in diesem Krankenkollektiv kann noch nicht völlig erklärt werden (33).

Heterozygote mit einem Alpha 1 - Antitrypsinspiegel von 60 % des normalen Wertes sind nicht häufiger von einer obstruktiven Lungenerkrankung betroffen als Normalpersonen. Homozygote brauchen nicht immer von der Krankheit betroffen zu sein, wie die ausführliche Studie von Eriksson (13) zeigt: 30 von 50 Homozygoten waren erkrankt, was jedoch auf das geringe Alter eines Teils der Probanden zurückgeführt werden kann. Es hat sich gezeigt, daß ein Homozygoter bei entsprechender Lebensdauer kaum eine Chance hat, einem Emphysem zu entgehen (33). Unter den Angehörigen der Defektträger sind 10 % Homozygote und 50 - 60 % Heterozygote festgestellt worden (30).

d) Theorien über die Pathogenese der Gewebszerstörung

Bisher existiert kein Beweis, daß das Fehlen des Alpha 1-Antitrypsins im Serum direkt für das Auftreten einer Erkrankung verantwortlich ist. Zu überlegen ist, ob Alpha 1 - Antitrypsin-Mangel per se keine Lungenerkrankung hervorruft, der Defekt aber mit einem anderen genetischen Fehler zusammen auftritt, der allein eine Erkrankung bewirkt (33).

Zwei Theorien werden diskutiert:

Die eine, die schon von Eriksson vertreten worden war, ist durch Kueppers und Bearn erweitert und experimentell geprüft

worden (29). Sie wurde schon kurz in der Einleitung erwähnt. Eriksson führte einige Quellen an, wo Proteinasen herkommen könnten, die auf das Lungengewebe wirken: Bakterien, Leukozyten, alveoläre Makrophagen und Makrophagen aus dem peribronchialen Gewebe. Leukozyten-Proteinase werden von Alpha 1 - Antitrypsin gehemmt, Bakterien-Proteinase jedoch nicht. Elastase wird ebenfalls gehemmt, doch ist es sehr unwahrscheinlich, daß sie eine pathogenetische Rolle spielt. Elastase ist noch nie im Lungengewebe gefunden worden, und die primäre Läsion betrifft nicht die elastischen Fasern sondern die alveolo-kapilläre Membran. Dort aber hat Elastase naturgemäß keinen Angriffspunkt.

Die zweite Theorie ist von Hunter, Pierce und LaBorde erstellt worden (26). Sie machen wahrscheinlich, daß ein Emphysem im Alter durch veränderten metabolischen Turnover der extrazellulären verbindenden Kollagenfasern der Lunge eintritt; d.h. Abbau und Ersatz unterliegen einer negativen Bilanz. Unter dem dauernden elastischen Zug - die elastischen Fasern nehmen nicht ab - soll der mangelnde Ersatz der Kollagenfasern zur Vergrößerung der Alveolen führen.

Besteht jetzt ein Mangel an Alpha 1 - Antitrypsin, dann soll der Turnover durch Förderung des Abbaus der Strukturen vergrößert werden. Da aber, wie oben ausgeführt, jeder Ersatz des Gewebes mit einer Vergrößerung des Hohlraums einhergeht, tritt durch die Erhöhung der metabolischen Turnover-Rate wesentlich früher das sogenannte Altersemphysem auf; d.h. die Lunge eines Dreißigjährigen ist mikroskopisch der eines Sechzigjährigen ähnlich. In wie weit der Mangel von Alpha 1 - Antitrypsin im Serum das Auftreten von Infektionen, falscher Synthese des "connective tissue-Proteins", Veränderungen des Glykoproteins und anderen Abnormitäten begünstigt, ist noch nicht bekannt.

Für die erste Theorie sprechen die Experimente von Gross et al., der mit dem proteolytischen Enzym Papain durch wiederholtes Einträufeln in die Trachea von Ratten emphysem-ähnliche Zustände hervorrufen konnte (19). Papain ist eine Proteinase aus den Früchten des Papayabaumes und ähnelt in seiner Wirkungsspezifität dem Pepsin und Chymotrypsin (27).

Die Pathogenese eines idiopathischen Lungenemphysems auf der Basis der Autoimmunerkrankungen wird von Hennes et al. diskutiert (22). In dieser Arbeit sowie der von Burrell et al. (8) werden Antikörper gegen körpereigenes Lungengewebe nachgewiesen. Diese Antikörper sollen dadurch entstehen, daß Lungengewebe durch spezifische als auch unspezifische Infektionen in seiner serologischen Originalität verändert und fortan vom Organismus als Antigenträger angesehen wird. Findet jetzt an vorgeschädigtem Lungengewebe eine Antigen-Antikörperreaktion statt, so führt sie zu weiterer Zerstörung.

Das Vorhandensein von Antikörpern in Seren von Patienten mit idiopathischem Emphysem gegen die eigene Lunge plazierte diese Art der Erkrankung in die Gruppe von Krankheiten unbekannter Pathogenese, die mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen körpereigenes Gewebe einhergehen, wie das bei der Glomerulonephritis diskutiert wird. Es ist möglich, daß das Antigen (oder Hapten) aus den Retikulinfasern der Lunge rekrutiert wird, zumal die Antigeneigenschaften der Retikulinfasern auch nach der Behandlung mit Trypsin vollauf erhalten blieben (22).

In diesem Sinne wäre die Untersuchung von Seren der Alpha 1 - Antitrypsin-Defektträger auf Lungenantikörper sinnvoll: Änderungen der Feinstruktur der Lungenoberfläche durch Proteinasen könnten Antikörper hervorrufen, die die bereits eingeleitete Zerstörung fortsetzen.

e) Befunde an anderen Organen

In einer Arbeit wird der Fall eines 69-jährigen Patienten beschrieben, der neben einem homozygoten Defekt mit entsprechenden broncho-pulmonalen Erkrankungen Hyperfibrinolyse, Purpuraneigung sowie ein schlecht heilendes Ulcus cruris hatte, aus dem es stark blutete (17). Hyperfibrinolyse kommen bei dem Defekt vor, anscheinend jedoch nicht obligat (13).

Liebermann beschreibt unter den von ihm untersuchten Defektträgern eine Häufigkeit des Ulcus pepticum von 35,3 %, wogegen Normalpersonen nur zu 28,6 % daran erkrankt waren. Die Differenz konnte er nicht statistisch sichern. Die gefundenen prozentualen Anteile der Ulcuskranken gehen einher mit denen, wie sie von Eriksson beschrieben worden sind (13).

Man kann sich ja durchaus vorstellen, daß das Fehlen von 90 % der gesamten Trypsininhibitor-Aktivität des Blutes proteolytische Prozesse jeglicher Art begünstigt und so zu einer Blutungsneigung und Störung der Ulcusregeneration führen kann (23).

f) Erhöhung des Alpha 1 - Antitrypsinspiegels

Eine Erhöhung des Alpha 1 - Antitrypsinspiegels im Serum wird bei chronischen Infektionen und Prozessen mit Gewebszerfall beschrieben (10,35,36,59). So fanden Müller und Müller-von Voigt eine Erhöhung bei Bronchopneumonien, Bronchial-Karzinom, Silikose und Silikotuberkulose. Eine Spiegelveränderung, die nicht im Sinne des genetisch vererbten Defekts zu interpretieren ist, findet sich bei schweren Leberparenchymschäden, Nephrosen, Schilddrüsenerkrankungen.

g) Zusammenfassung

Die signifikante Erhöhung des Alpha 1 - Antitrypsins bei Emphysematikern und Bronchitikern ist Ausdruck einer chronischen Infektion, und zwar der chronischen Bronchitis, die allen Probanden zu eigen war. Ob vielleicht doch ein maskierter Heterozygot darunter war, läßt sich nicht feststellen, sondern anhand von anderen Erfahrungen nur vermuten. Wir stellten weiterhin fest, daß die Methode der Serumuntersuchung (nach Oudin) zum Erkennen eines homozygoten Defektträgers durchaus brauchbar ist, während ein Heterozygoter einer Erfassung entgehen kann. Unter den von uns untersuchten 110 Patienten mit chronischer obstruktiver Erkrankung der Lunge befand sich kein homozygoter Defektträger, während die statistischen Berechnungen der Untersuchungen Erikssons eine Häufigkeit von 1 % Homozygoter ergaben. Eine statistisch signifikante Aussage unsererseits war durch das Patientengut beschränkt.

Die Erhöhung der Immunglobuline im Serum muß im ähnlichen Sinne als Reaktion auf eine Infektion gedeutet werden. Auf ihre speziellen Funktionen im Respirationstrakt soll im folgenden eingegangen werden.

6. Die Rolle des IgA im Respirationstrakt

Man unterscheidet fünf Immunglobuline, die alle für Antikörperfunktionen verantwortlich sind (25,36,59).

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über ihre chemischen und physiologischen Daten (übernommen nach 74):

Proteine	Mol.Gew.	Mittelwert mg% i.Ser.	Biol.Funkt.	Pathophysiologie
IgG	160.000	1250	Antikörper	Vermehr.b.Leber- leiden,chron.In- fekt.,Myelom. Vermind.b.Anti- Körp.-Mangel- Syndrom
IgA	160.000	210	Antikörper bes.i. Sekreten	Vermehr.b.Leber- cirrhose,chron. Infekt.,Myelom. Vermind.b.Anti- Körp.-Mangel- Syndrom,Ataxia teleangiektasia
IgM	1.000.000	♂ 125 ♀ 160	Antikörper (Isoagglu- tinine u.a)	Vermehr.b.chron. Infekt.,Makroglo- bulinämie Walden- ström, Leberleid. Vermind.b.Anti- körp.-Mangel- Syndrom,Myelom
IgD	150.000	3	Antikörper?	
IgE	190.000	0,03	Antikörper (Reagine)	

Von besonderem Interesse für unsere Untersuchungen ist das IgA, das für die Atemwege immunologische Schutzfunktionen zu haben scheint (1,2,4,5,7,9,24,28,35,46,54,55).

Tomasi et al., Chordirker und Tomasi stellten in einer Reihe bedeutender Untersuchungen die Besonderheit des IgA-Typs dar, der in Körpersekreten vorkommt. Die sekretorischen Immunglobuline vom Typ A werden in relativ großen Mengen in Körpersekreten gefunden. Sie sind für das feuchte Milieu eines Organs an der Grenze zur äußeren Umgebung immunologisch verantwortlich. Eigenschaften sind in folgender Tabelle, die von Chordirker und Tomasi übernommen wurde, zu ersehen:

Konzentration in mg%	
Speichel	28
Kolostrum	151
Tränenflüssigkeit	7
Dünndarmsaft	74
Prostataflüssigkeit	26
Vaginalflüssigkeit	6,3
Fruchtwasser	1,6
Serum	178

Bemerkenswert ist die hohe Konzentration im Kolostrum; offensichtlich übernimmt hier das IgA Schutzfunktionen für die Schleimhaut des Gastro-Intestinaltrakts des Säuglings, die beim Erwachsenen von IgA-bildenden Plasmazellen aus der Submukosa des Darms gestellt wird (24). Immunologische Schutzfunktionen des Föten scheint dem IgG zuzukommen, welches als einziges Immunglobulin die Plazenta passieren kann.

In einer Reihe von Arbeiten, insbesondere in der von South et al. und Keimowitz wird ein spezielles Immunsystem von Schleimhautoberflächen diskutiert, bei dem das IgA eine wichtige Rolle zu spielen scheint. So fanden Türk und Wiersbitzky (55) bei der Untersuchung des Tracheobronchialaspirats von Kindern, die an rezidivierenden bakteriellen Lungenerkrankungen (Bronchitis, Pneumonie) erkrankt waren, eine Korrelation zwischen lokalem IgA-Mangel und der

Häufigkeit der Rezidive der bronchopulmonalen Infekte und der Schwere des Bronchospasmus. Sie schlossen daraus, daß dem IgA-Mangel im Tracheobronchialaspirat eine gewisse pathogenetische Bedeutung für die Schwere des Zustandsbildes und der Infektanfälligkeit zukommt: lokales Antikörper-Mangelsyndrom für IgA.

Man nimmt an, daß dieses IgA lokal in submukös gelegenen Lymphozyten und Plasmazellen autonom synthetisiert wird. Damit es an die Oberfläche der Bronchialmukosa gelangt, wird in den Epithelzellen ein "transport piece" gebildet, das dem humoralen Immunglobulin A als "carrier" dient (46,52). Während des Transports liegt der Komplex IgA-"transport piece" vor. Er wird "secretory-IgA" genannt. Dieser Komplex ist biologisch aktiv, er schlägt sich als dünner Film an der Oberfläche des Schutzepithels nieder und schützt es vor der Keimpenetration (7). Pathophysiologisch gibt es nun zwei Möglichkeiten einer Störung in diesem System: beim Antikörper-Mangelsyndrom fehlt IgA und "transport piece" wird in den Epithelzellen überflüssigerweise gebildet, wie man gut nachweisen konnte (46), oder durch chronische Läsionen atrophiert das vorher intakte Epithel und "transport piece" kann nicht mehr gebildet werden; IgA bleibt in der Submukosa liegen (34). Das heißt aber, daß bei einer c h r o n i s c h e n Infektion der Respirationsschleimhaut die lokale Antigen-Abwehr zusammenbricht und eine Exacerbation der Infektion die Folge sein müßte. Offensichtlich wird jedoch der weitere Schutz der Submukosa von "endogenen" Antikörpern übernommen, die möglicherweise zu dem IgA-System gehören.

Es ist bekannt, daß ein Erreger, sobald er die Barriere Schleimhaut überwunden hat, Antikörper nicht nur im subkutanen RHS induziert, sondern auch Serumantikörper.

Davon ausgehend wäre eine Erhöhung des für die Schleimhaut verantwortlichen IgA zu diskutieren, wenn ein Grenzkampf lokal zwischen Erregern und Abwehrkräften entstanden ist.

Die Lungentuberkulose wurde von uns als spezifische Infektion der Atemwege unter dem Gesichtspunkt einer starken Schleimhautläsion des Respirationstraktes ausgesucht. Wir untersuchten das Verhalten der Immunglobuline unter diesen Gesichtspunkten.

a) Ergebnisse

Wir fanden eine signifikante Erhöhung des Alpha 1 Antitrypsinspiegels im Serum der Tuberkulosekranken:

$410 \pm 115 \text{ mg\%, } p < 0,001$.

IgA war mit $498 \pm 237 \text{ mg\%}$ signifikant ($p < 0,001$) erhöht.

IgM war mit $137 \pm 66 \text{ mg\%}$ signifikant ($0,05 > p > 0,02$) erniedrigt.

IgG war mit $1114 \pm 285 \text{ mg\%}$ signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt.

Diese Ergebnisse interpretieren wir wie folgt:

Die starke Erhöhung des Alpha 1 - Antitrypsinspiegels steht in Einklang mit Literaturangaben, wo eine Erhöhung bei entzündlichen Prozessen angegeben wird.

Bei den Immunglobulinen zeigt sich ein deutlicher Anstieg des IgA, während IgM und IgG niedrigere Werte ergeben.

Bekanntlich besteht bei der unbehandelten Lungentuberkulose eine starke Vermehrung der elektrophoretisch erfaßbaren Gamma-Globuline, wobei die Zunahme der Immunglobuline ein Maß für den produktiv-cirrhotischen Charakter der Krankheit ist (59). Unter der spezifischen Tuberkulosetherapie fällt die produktive Übergangsphase im Anschluß an die exsudative Läsion weitgehend aus, so daß auch die Gamma-Globuline absinken. Da unser Krankenkollektiv einer Heilstätte entstammt und demnach unter entsprechender Therapie stand, wäre ein Rückgang von IgG und IgM, durch die entzündungs-

hemmende Therapie induziert, zu diskutieren.

Eine Vermehrung des IgA würde das Bild über die Rolle dieses Immunglobulins im Respirationstrakt ergänzen. Entzündliche Veränderungen oder Läsionen gleich welcher Art in den Atemwegen lassen lokal eine erhöhte IgA-Sekretion entstehen, wie schon vorher beschrieben wurde.

Wir fanden eine isolierte Vermehrung des IgA bei behandelter Lungentuberkulose, während die anderen Immunglobuline erniedrigte Werte zeigten. Weiterhin stellt sich die Frage, ob nicht das IgA *a l l e i n* für die Erhöhung der Gesamt-Gamma-Globuline verantwortlich ist. Wir müssen sie nach unseren Untersuchungen bejahen unter der Prämisse der therapierten Lungentuberkulose. Untersuchungen über die Parallelität des Anstiegs von IgA im Sputum und im Serum stehen noch aus und lieferten ein besseres Bild über die Zusammenhänge von lokaler und serumeigner IgA-Produktion sowie deren Kopplung mit Erkrankungen des Respirationstrakts.

7. Zusammenfassung

Wir untersuchten 80 Emphysematiker sowie 30 Bronchitiker durch Lungenfunktionsprüfungen. Die quantitative Serumeiweißbestimmung erfolgte mit der eindimensionalen Gelddiffusion nach Oudin in einer von Rapp und Mitarbeitern angegebenen Modifikation. Alpha 1 - Antitrypsin und die Immunglobuline IgG, IgM und IgA wurden bestimmt. Unter diesem Krankengut fanden sich keine genetisch bedingten Defektträger eines Alpha 1 - Antitrypsin-Mangels. Die Immunglobuline waren - bedingt durch die chronische Bronchitis der Kranken - in beiden Gruppen leicht erhöht. Wir konnten die Häufigkeit der Defektträger, wie sie von anderen Autoren angegeben wurde, nicht bestätigen.

Ein Kollektiv von 43 Tuberkulosekranken wurde anhand von Krankengeschichten aus dem Krankengut einer Heilstätte aussortiert und deren Seren untersucht. Alpha 1 - Antitrypsin war entsprechend seinem Anstieg bei chronischen Infektionen erhöht, während von den Immunglobulinen einzig das Immunglobulin A stark erhöht war. Wir schließen daraus, daß bei der Lungentuberkulose dem IgA eine spezifische Rolle im immunologischen Abwehrsystem des Respirationstrakts zukommt.

Tabellarischer Anhang

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen und Serumeiweiß-
untersuchungen bei Emphysematikern und Bronchitikern

Emphysematiker

N.N.	Alt.	Sex	IGV	RV	TT	RC	AlAT	IgM	IgG	IgA
H.W.	67	m	4570	68	28	4,4	720	200	1500	450
B.G.	64	m	5890	60	44	2,0	510	690	2150	270
W.E.	65	m	5120	45	53	6,7	360	200	2050	250
S.W.	64	m	5730	64	53	6,7				
S.A.	58	m	4000	62	68	1,7	450	760	2150	312
R.W.	69	m		63	50		320	690	1940	420
R.H.	67	m		68	59		190	141	1090	175
S.H.	59	m		49	47		290	160	1160	142
S.O.	69	m	5830	56	34	5,5	450	330	1300	235
B.R.	59	m	4450	40	48	2,0	300	141	1090	250
D.R.	47	m	5080	59	41	7,3	320	128	1300	235
R.A.	62	m	4250	56	52	2,3	265	160	1090	175
M.P.	40	m	5180	31	41	1,3	510	290	1780	340
M.A.	61	m	4400	51	52	2,1	342	260	1600	250
M.K.	73	m		62	25		320	160	1600	360
K.E.	59	m	5800	48	46	4,6	300	231	1200	290
D.R.	63	m	5840	42	29	6,8	390	160	1160	310
P.A.	58	m		72	38		450	230	1650	210
S.M.	63	m		58	65		580	205	2480	520
E.O.	70	m	7310	55	27	19,6	300	125	1800	390
K.R.	54	m		60	42		475	260	1600	420
R.H.	61	m		57	38		370	128	1430	390
Z.G.	72	m		55	37		220	295	1430	270
W.H.	59	m		48	64		390	112	1160	560
B.T.	58	m		55	73		300	141	1300	188
Z.H.	61	m		49	68		370	141	1600	175
J.H.	69	m	4130		37	6,5	290	231	2480	420
L.F.	52	m	5580		57	10,3				
N.H.	75	m	4200			6,2	475	420	1780	312
T.A.	55	m	4140	68	25	12,8				
R.S.	56	m	4170	49	35	4,0				
P.A.	51	m	4260			7,6	420	260	1430	130
K.R.	46	m	4770			3,2	342	128	1300	140
S.J.	49	m				3,2	295	560	1380	380
N.P.	50	m	5220			7,7	280	128	1300	250
N.E.	63	m	5730			4,8	290	62	1090	270
W.W.		w	5870			12,8	265	295	1440	220

Fortsetzung: Tabelle Emphysematiker

N.N.	Alt.	Sex	IGV	RV	TT	RC	AlAT	IgM	IgG	IgA
B.P.	66	m	6410			11,2	560	230	1450	510
A.R.	65	m	4050			6,8	320	180	1300	250
G.E.	65	m	6920			14,2	342	180	1600	140
G.K.	63	m	5100			6,2	320	231	1430	270
K.J.	63	m	4870			7,2	370	260	1600	390
S.W.	59	m	4160			2,3	290	205	2150	340
R.W.	60	m	4030			3,3	420	205	1200	235
J.O.	68	m	4540			3,3	420	205	1200	162
S.H.	67	m	6880			9,8				
N.E.	57	m	5100			3,0				
L.E.	60	w	4220			4,0		96	1180	600
B.B.	45	m	4670		31	8,0	320	112	1090	188
B.O.	67	m	4800			5,2	520	600	2150	360
W.W.		m	7000			6,2	295	450	1200	570
F.A.	72	m	5920			10,8	315	185	890	315
K.E.	66	m	5010			3,5	505	162	2010	470
A.K.	47	m	5290			2,1	275	118	1200	440
K.K.	70	m	4030			3,1	360	185	1920	380
B.R.	62	m	4550			5,0	255	185	1080	136
H.E.	59	m	4410			3,9	295	360	1750	360
K.M.	71	m	7160			17,5	360	360	1200	285
S.G.	54	m	5380			2,3	280	160	1330	155
B.S.	39	m	4470			3,3	340	260	1330	295
H.A.	66	m	8290			5,2	280	230	1500	350
M.H.	56	m	5860			5,2	245	100	1330	224
B.F.	66	m	4260			10,0	245	160	1800	350
N.W.	55	m	5000			3,7	385	180	1330	428
L.K.	65	m	6890			6,0	260	200	1330	530
D.K.	61	m	5190			7,4	245	180	1500	270
P.H.	61	m	5290			7,7	215	200		200
K.P.	77	m	5750			2,8	300	330	2700	390
B.A.	56	m	5720			8,7	280	140	2000	270
S.H.	57	m		57	42		342	205	1940	340
S.W.	49	m		51	44		290	205	2150	340
W.H.	50	m	5870	57	33	7,9	190	160	660	162
B.E.	57	m		63	25		320	205	1200	175
S.W.	75	m		65	66					
E.A.	49	m	4240	44	50	2,2				
S.W.	60	m		42	59					
K.E.		m		54	58		370	80	1430	290
Z.H.	70	m		69	38					
F.F.	39	m	4480		46	9,1				
W.C.	60	m		55	50		280	160	1090	220

Fortsetzung: Tabelle Emphysematiker

N.N.	Alt.	Sex	IGV	RV	TT	RC	AlAT	IgM	IgG	IgA
G.A.	65	m		51	67		475	295	2150	520
B.K.	57	m	4440	44	58	4,0	560	126	2050	680
B.H.	69	m		53	47					

Bronchitiker

J.E.	29	w	2530	33	37	1,8	480	540	1920	200
K.H.	64	m	3800			3,6	300	100	1300	250
K.K.	54	m	3440			4,0	280	94	1100	310
K.L.	51	m	3570	36	37	10,2	280	200	1100	370
B.H.	56	m	3850	44	45	2,7	300	112	1300	220
H.W.	29	m	3900			6,2	280	94	1350	720
S.K.	49	m	3550			3,3	300	230	1200	175
W.R.	55	m		37	49		560	142	1300	620
W.K.	54	m		29	65					
W.W.	60	m	1900	42	52	1,4	740	370	1820	232
O.C.	52	w	3520	64	35	4,7	280	200	1350	310
H.E.	54	m		45	55		320	140	1300	290
K.M.	47	m		41	73		300	230	900	160
H.W.	62	m		45	51		320	100	1600	220
E.W.	63	m	3290			2,3	520	260	920	460
B.F.	63	m	3110			3,8	300	425	1920	270
B.A.	67	m	3900			5,0	550	425	1770	340
F.P.	63	m	3830			2,7	280	128	1450	235
O.M.	45	m	2230			3,8	450	330	1300	280
G.G.	63	w	3470			9,2	370	295	1300	270
B.R.	62	m	3050			4,5	280	180	1090	190
S.E.		m	3330			4,6	300	330	1300	190
E.W.	31	m		46	43		345	295	1300	200
M.O.	60	m	4160	43	42		560	112	1160	345
H.E.	64	m	2870		56	4,0	320	160	1450	235
F.F.	39	m	4480		46	9,1				
O.W.	66	m	4100		52	7,2				
P.D.	44	m					300	145	820	310
A.R.							320	180	1300	250
R.S.	55	m					380	94	1350	415

Dimensionen: IGV in ml; RV in %; TT in %; RC in cm H₂O/l/s;
Serumwerte in mg%.

Serumeiweißwerte der Tuberkulosekranken in mg%

N.N.	Alt.	Sex	Tbc seit	AlAT	IgG	IgA	IgM
A.V.	28	m	1/69	440	1430	330	210
H.S.	29	m	7/69	290	780	400	100
K.B.	58	w	2/69	330	1100	300	70
P.K.	69	m	9/69	410	850	365	142
A.B.	57	m	1952	440	1200	300	156
J.D.	58	m	1948	470	1430	600	142
W.K.	43	m	10/68	310	1000	330	92
L.H.	47	w	8/69	380	920	300	130
H.G.	44	m	1/69	410	1200	490	240
P.W.	37	m	1962	310	1000	600	78
W.B.	55	m	1944	310	780	300	78
S.C.	36	m	7/69	380	920	540	100
E.F.	31	m	4/69	410	1000	600	120
K.H.	30	m	6/69	250	1580	270	120
H.E.	27	w	6/69	510	1100	540	70
H.M.	44	m	1962	330	850	660	140
A.H.	48	m	1960	580	1100	1080	285
J.B.	75	m	3/69	410	1430	890	156
A.K.	68	w	9/69	440	1310	890	142
O.L.	36	m	7/69	290	920	450	120
J.W.	30	m	1/60	410	1310	540	240
W.J.	30	m	1/69	380	1880	400	156
F.S.	41	m	1947	410	920	330	370
E.L.	60	m	1948	366	1200	890	100
E.B.	70	w	1964	540	1310	330	100
W.N.	45	m	9/69	410	1430	990	142
P.K.	69	w	9/69	360	1200	730	170
R.B.	42	w	1957	270	1000	200	142
A.D.	63	m	1962	330	1000	300	70
W.P.	48	m	5/67	620	1000	450	100
H.R.	58	w	12/68	360	1100	150	220
H.J.	39	m	1968	330	920	248	120
H.A.	48	m	1960	510	1000	400	120
E.S.	29	m	4/69	380	1580	365	170
O.B.	63	m	1/67	380	1700	1080	110
F.L.	53	m	1967	580	780	360	60
E.W.	57	m	8/64	310	780	365	65
R.B.	57	m	1948	580	920	365	142
A.D.	79	w	7/69	510	1430	490	92
G.W.	53	m	1965	360	650	450	70
F.S.	41	m	1947	380	920	660	84
H.S.	45	m	1961	290	650	365	110
H.J.	76	m	1963	860	1310	730	260

Literaturverzeichnis

1. Anderson, T.O., L.J.M. Riff, G.G. Jackson
"Immunoelectrophoresis of nasal secretions collected during a common cold: observations which suggest a mechanism of seroimmunity in viral respiratory infections" -
J. Immun. 89 (1962), 691
2. Bakker, H.D., J.W. Imhof, N.A.J. Mul, R.E. Ballieux
"Disbalance of immunglobulins"
Clin. chim. Acta 16 (1967), 195
3. Becker, W., W.Rapp, H.G. Schwick, K.Störiko
"Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-proteinen durch Immunpräzipitation"
Z.klin.Chem. 3 (1968), 113
4. Bellanti, J.A.
"Role of local gamma-A immunglobulins in immunity"
Amer. J. Dis. Child 115 (1968), 239
5. Bonomo, L., U. Gillardi, V. Liso
"Studio Delle Protein E Delle Immunoglobuline Nell' Espettorato Di Bronchitici Cronici"
Boll. Soc. Ital.Biol.43 (1967), 542
6. Briscoe, A.W., F.Kueppers, A.L. Dans, A.Bearn
"A case of inherited deficiency of serum alpha 1 - antitrypsin associated with pulmonary emphysema"
Amer. Rev. resp. Dis. 94 (1966), 529
7. Bürgi, H., T.Medici
"Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter"
Dtsch.med.Wschr. 2 (1970), 91
8. Burrell, R.G., J.P. Wallace, C.E. Andrews
"Lung antibodies in patients with pulmonary disease"
Amer.Rev.resp.Dis.89 (1964), 697
9. Chordirker, W.B., T.B. Tomasi
"Gamma-Globulins: quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids"
Science 142 (1963), 1080

10. Cleve, H.
"Quantitative immunologische Bestimmung von saurem
Alpha 1 - Glykoprotein und Alpha 1 - Antitrypsin"
Klin.Wschr. 21 (1966), 1256
11. Comroe, Forster, Dubois, Briscoe, Carlsen
"Die Lunge"
Stuttgart 1964
12. Eriksson, S.
"Pulmonary emphysema and alpha 1 - antitrypsin
in deficiency"
Acta med. Scand. 175 (1964), 197
13. Eriksson, S.
"Studies in alpha 1 - antitrypsin"
Acta med. Scand. 432 (1965), 1
14. Ganrot, P.O., C.B. Laurell, S. Eriksson
"Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in
alpha 1- antitrypsin deficiency"
Scand. J.clin.Lab.Invest. 19 (1967), 205
15. Geisler, L., G.W. Bachmann, D. Nolte
"Alpha 1 - Antitrypsin und Lungenemphysem"
75. Tagung d. Dtsch.Ges.f.Inn.Med., Wiesbaden 1969
16. Geisler, L.
"Klinik der chronischen Bronchitis"
Intern. Prax. 9 (1969), 421
17. Greuel, H., D. Strassburger, H. Brüster, D.Beisenherz,
H.G. Meiers
"Alpha 1 - Antitrypsin-Defekt und Lungenemphysem"
Dtsch. med.Wschr. 35 (1968), 1633
18. Gross-Jahn
"Lehrbuch der Inneren Medizin"
Stuttgart 1966
19. Gross, P., E.A. Pfitzer, E. Tolker, M.A. Babyak,
M. Kaschak
"Experimental emphysema: its production with papain
in normal and silicotic rats"
Arch. Environ Health 11 (1965), 51
20. Guenter, C.A., M.H. Welch, T.R. Russell, R.M. Hyde,
J.F. Hammarsten
"The pattern of lung disease associated with alpha 1
antitrypsin deficiency"
Arch.intern.Med. 122 (1968), 254

21. Heide, K., N. Heimbürger, H. Haupt
"An inter-alpha trypsin inhibitor of human serum"
Clin.chim.Acta 11 (1965), 82
22. Hennes, R.A., M.Z. Moore, R.L. Carpenter,
J.F. Hammarsten
"Antibodies to human lung in patients with ob-
structive emphysema and pulmonary tuberculosis"
Amer.Rev.resp.Dis 83 (1961), 354
23. Hepper, G.N., L.F. Black, G.J. Gleich, F. Kueppers
"The prevalence of alpha 1 - antitrypsin deficien-
cy in selected groups of patients with chronic
obstructive lung disease"
Mayo Clin.Proc. 44 (1969), 697
24. Heremans, J.F., P.A. Crabbé, P.L. Masson
"Biological significance of **exocrine** gamma-A-immun-
globulin"
Acta med.Scand.179 (1966), 84
25. Heremans, J.F.
"Immunochemical studies on protein pathology.
The immunoglobulin concept"
Clin.chim.Acta 4 (1959), 639
26. Hunter, C., J.A. Pierce, J.B. LaBorde
"Alpha 1 - antitrypsin deficiency"
J.Amer.med.Ass. 205 (1968), 23
27. Karlson, P.
"Kurzes Lehrbuch der Biochemie"
Stuttgart 1966
28. Keimowitz, R.I.
"Immunoglobulins in normal human tracheobronchial
washings"
J.Lab.clin.Med. 63 (1964), 54
29. Kueppers, F., G. Bearn
"A possible experimental approach to the associa-
tion of hereditary alpha 1 - antitrypsin deficien-
cy and pulmonary emphysema"
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 121 (1966), 1207
30. Kueppers, F., W.A. Briscoe, A.G. Bearn
"Hereditary deficiency of alpha 1 - antitrypsin"
Science 146 (1964), 1678

31. Laurell, C.B., S. Eriksson
"The serum alpha 1 - antitrypsin in families with
hypo-alpha 1 - antitrypsinemia"
Clin.chim.Acta 11 (1965), 395
32. Laurell, C.B., S.Eriksson
"The electrophoretic alpha 1 - globulin pattern
of serum in alpha 1 - antitrypsin deficiency"
Scand.J.clin.Lab.Invest. 15 (1963), 132
33. Liebermann, J.
"Heterozygous and homozygous alpha 1 - antitrypsin
deficiency in patients with pulmonary emphysema"
New.Engl.J.Med. 281 (1969), 279
34. Medici, T., H. Bürgi
"Immunglobulin A im Bronchialsekret bei unspezi-
fischer Infektion der Atemwege"
37. Jahresvers.d.Schweizer Ges. f. Inn.Med.,
Montreux 1969
35. Müller, H.E., J. Müller-von Voigt
"Das quantitative immunologische Spektrum bei
Lungenerkrankungen"
Dtsch.med.Wschr. 3 (1968), 120
36. Müller, H.E., J. Müller-von Voigt
"Quantitative immunologische Serumproteinbestimmun-
gen bei verschiedenen Krankheitszuständen"
Dtsch.med. Wschr. 5 (1968), 216
37. Mc Kelvey, E.M., J.L. Fahey
"Immunglobulin changes in disease: quantitation
of the basis of heavy polypeptide chains, IgG
(gamma G), IgA (gamma A), and IgM (gamma M), and
of light polypeptide chains, type K (I) and L (II)"
J.clin.Invest. 44 (1965), 1778
38. Nolte, D.
"Körperplethysmographie"
Respiration 25 (1968), 14
39. Pierce, J.A., J.B. Hocott, R.V. Ebert
"The collagen and elastin content of the lung in
emphysema"
Ann.intern.Med. 55 (1961), 210
40. Podlesch, I., T. Ulmer
"Die Ganzkörperplethysmographie"
Beitr.klin.Tuberk. 133 (1960), 305

41. Reichel, G., T.Ulmer, H. Buckup, G. Stempel,
U.Werner
"Die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
des Bergmanns"
Dtsch.med.Wschr. 2 (1970), 91
42. Scheuerlein, P.G.
"Differentialdiagnostische Bedeutung von Serum-
eiweißuntersuchungen"
Der Internist 2 (1968), 56
43. Schleusener, A., R.C. Talamo, J.A.P.Paré,
W.M. Thurlbeck
"Familial emphysema"
Amer.Rev.resp.Dis. 98 (1968), 692
44. Schultze, H.E., G. Schwick
"Quantitative immunologische Bestimmung der Plasma-
proteine"
Behringwerk-Mitteilungen 35 (1958)
45. Schwick, H.G., K. Störiko
"Ergebnisse der quantitativen immunologischen
Bestimmung von Human-Plasmaproteinen"
Proc.10th Congr.europ.Soc.Haemat., Strasbourg
1965; part II, 899
46. South, M.A., N.D.Cooper, F.A. Wollheim, R.Hong,
R.A. Good
"The IgA system: studies of the transport and
immunochemistry of IgA in the saliva"
J.exp.Med. 123 (1966), 615
47. Störiko, K.
"Immunologische Methoden zur Bestimmung von Plasma-
proteinen"
Das Ärztliche Laboratorium 11 (1965), 189
48. Störiko, K.
"Normal values for 23 different human plasma
proteins determined by single radial immunodiffusion"
Blut 16 (1968), 200
49. Tabelle der Proteine des menschlichen Blutplasmas.
Chemische, physikalisch-chemische und physiolo-
gische Daten.
Behringwerke Marburg 1969

50. Tabelle der Proteine des menschlichen Blutplasmas, immunologisch erfaßbar mit Plasmaprotein-Antisera Behringwerke.
Behringwerke Marburg 1969
51. Talamo, C.R., J.B. Blennerhasset, F. Austin
"Familial emphysema and alpha 1 - antitrypsin deficiency"
New Engl.J.Med. 275 (1966), 275
52. Tomasi, T.B., jr.
"Human immunglobulin A"
New Engl.J.Med. 279 (1968), 1327
53. Tomasi, T.B., S. Zigelbaum
"The selective occurrence of gamma 1 A globulins in certain body fluids"
J.clin.Invest. 42 (1963), 1552
54. Tomasi, T.B., et al.
"Characteristics of an immune system common to certain external secretions"
J.exp.Med. 121 (1965), 101
55. Türk, E., S. Wiersbitzky
"Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter"
Dtsch.med.Wschr. 49 (1969), 2554
56. Ulmer, T., G. Reichel, D. Nolte
"Die Lungenfunktion"
Stuttgart 1970
57. Ulmer, T., E. Reif, W. Weller
"Die obstruktiven Atemwegserkrankungen"
Stuttgart 1966
58. Vaerman, J.P., J.F. Heremans
"Subclasses of human immunglobulin A based on differences in the alpha polypeptide chains"
Science 153 (1966), 647
59. Wuhrmann, F., H.H. Märki
"Dysproteinämien und Paraproteinämien"
Basel 1963
60. Zeilhofer, R.
"Prüfung der Atemmechanik"
Münch.med.Wschr. 50 (1968), 2931



Herrn Professor Dr. H.J. Dengler

danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in
der Medizinischen Poliklinik,

Herrn Oberarzt Dr. L. Geisler und

Herrn Oberarzt Dr. G.W. Bachmann

für ihre Ratschläge bei der Durchführung der einzelnen
Arbeiten.

Herrn Regierungsmedizinalrat Dr. Laumen,

Oberarzt an der Heilstätte Seltersberg in Gießen, bin
ich zu Dank verpflichtet für seine Unterstützung bei
der Zusammenstellung des Patientenguts.

Lebenslauf

Ich, Hans Wentzel, wurde am 19. November 1945 als Sohn des Arztes Dr.med. Hermann Wentzel und seiner Ehefrau Martha, geborene Bopp in Garbenteich, Kreis Gießen geboren.

Meine Jugendzeit verbrachte ich in Garbenteich, wo ich von 1952 - 1956 die Volksschule besuchte.

1956 wechselte ich auf das Alte Realgymnasium in Gießen über, das später in Herderschule umbenannt wurde. Dort absolvierte ich im Februar 1965 das Abitur und immatrikulierte mich im April desselben Jahres an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität in Gießen. Im Oktober 1967 bestand ich hier das Physikum; ich beabsichtige, 1970 das Staatsexamen abzulegen.

